

# Custo-Efetividade do Liraglutido: Comparação de Custos e Benefícios Relativamente a Insulina Glargina e Sitagliptina\*

## *Cost-Effectiveness of Liraglutide: Comparison of Costs and Benefits Versus Insulin Glargine and Sitagliptin*

C. Cardoso<sup>1</sup>, C. Silva<sup>2</sup>, J. Silva Nunes<sup>3</sup>, A. Fonseca<sup>4</sup>

1- Market Access Manager, Novo Nordisk Lda, Paço de Arcos, Portugal

2- Health Economics Country Manager Eurotrials, Consultores Científicos, Lisboa, Portugal

3- Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Curry Cabral - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

4- Regulatory Affairs Manager, Novo Nordisk Lda, Paço de Arcos, Portugal

### Resumo

**Introdução:** O liraglutido é um agonista do *glucagon-like peptide-1* para tratamento da diabetes tipo 2, associado a antidiabéticos orais ou insulina basal. **Objectivo:** Determinar o custo-utilidade do liraglutido 1,2 mg/dia *versus* insulina glargina 24 UI/dia e sitagliptina 100 mg/dia, durante 35 anos, na perspectiva do Serviço Nacional de Saúde, seguindo orientações oficiais.

**Materiais e Métodos:** O modelo farmacoeconómico Diabetes CORE v7.0 estimou a incidência de complicações, anos de vida, anos de vida ajustados pela qualidade e custos, com dados de ensaios e consumo de recursos estimado por um painel de peritos portugueses e custos unitários obtidos a partir de fontes oficiais nacionais, com uma taxa de actualização de 5%/ano.

**Resultados:** O tratamento com liraglutido associa-se a um ganho de 0,11 anos de vida/0,13 QALYs *versus* insulina glargina e de 0,08 anos de vida/0,11 QALYs *versus* sitagliptina. Tratar com liraglutido *versus* insulina glargina ou sitagliptina implica um gasto adicional de 2.374 € e 2.237 €, traduzido em rácios de custo-efetividade incremental de 17.807 €/QALY e 20.743 €/QALY, respetivamente. Análises de sensibilidade confirmaram a robustez do modelo.

**Conclusões:** Os rácios obtidos encontram-se consideravelmente abaixo do limiar de custo-efetividade 30.000 €/QALY, utilizado noutros países da União Europeia. O liraglutido 1,2 mg/dia é custo-efetivo no tratamento da diabetes tipo 2 em Portugal.

### Abstract

**Introduction:** Liraglutide is a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonist for the treatment of type 2 diabetes combined with other oral antidiabetic drugs or basal insulin.

**Objective:** Determine the cost-utility of liraglutide 1.2 mg/day *versus* insulin glargine 24 UI/day and sitagliptin 100 mg/day on a time-span of 35 years considering the Portuguese National Health Service perspective, according to official guidelines.

**Material and Methods:** The pharmacoeconomic Diabetes CORE Model v7.0 was used to estimate the cumulative incidence of complications, life years, quality adjusted life years (QALY) and costs, with data extracted from clinical trials and health resource use related with complications estimated by a Portuguese expert panel and unitary costs taken from Portuguese official sources and discounted at 5% yearly.

**Results:** Liraglutide was associated with a 0.11 life years/0.13 QALYs gain *versus* insulin glargine and 0.08 life/0.11 QALYs gain *versus* sitagliptin as well as with an incremental lifetime cost of €2.374 and €2.237, respectively. Incremental cost-effectiveness ratios were of €17.807/QALY and €20.743/QALY, respectively. Model robustness was confirmed by sensitivity analyses.

**Conclusions:** The incremental ratios estimated are considerably below the 30.000 €/QALY threshold defined for other European countries. Therefore, liraglutide 1.2 mg/day is cost-effective in the treatment of type 2 diabetes in Portugal.

### CORRESPONDÊNCIA

Cristina Cardoso  
Rua Quinta da Quintã, 1 - 1º - Quinta da Fonte  
2744-970 Paço de Arcos  
E-mail: ctcd@novonordisk.com

\* O estudo custo-efetividade com o comparador Insulina glargina foi apresentado como comunicação oral no XV Congresso Português de Endocrinologia, realizado em Vilamoura entre 23 e 26 Janeiro de 2014.

## > INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* (DM) atingiu o estatuto de pandemia global, pela sua prevalência tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento <sup>[1]</sup>. Representa uma das causas mais importantes de morbilidade e mortalidade, com grande impacto negativo na qualidade de vida das pessoas com diabetes. As complicações tardias da doença incluem a retinopatia, nefropatia, neuropatia autonómica/periférica e doença dos grandes vasos, com atingimento dos territórios cerebral, miocárdico e periférico. Daqui resulta que a pessoa com diabetes tenha um risco acrescido de desenvolver insuficiência renal, cegueira, doença isquémica miocárdica/cerebral ou que, consequente ao compromisso vascular/neuronal, tenha um risco acrescido de sofrer amputação a nível dos membros inferiores. O aumento da prevalência da diabetes, a nível mundial, tem-se mostrado rápido e alarmante, nomeadamente na população mais jovem <sup>[1,2]</sup>. Em 2013, estimou-se um total de 382 milhões de adultos com diabetes e prevê-se que este número quase duplique em menos de 25 anos (592 milhões) <sup>[1]</sup>.

Em Portugal, para 2012, estimou-se que 12,9% da população portuguesa entre os 20 e os 79 anos tivesse DM correspondendo a, aproximadamente, 1 milhão de habitantes (962.700). Destes, quase metade (44%) desconheceria ser portadora desta doença. A prevalência da DM mostra-se superior no sexo masculino (+31% de casos, comparativamente ao feminino) e na classe etária dos 60-79 anos (duas vezes superior à estimada para a classe etária dos 40-59 anos). Mais de um quarto (27%) da população portuguesa entre os 60-79 anos tem DM <sup>[2]</sup>. O Programa Nacional de Saúde (PNS) 2004-2010 identificou a DM como a causa de morte, em Portugal, com maior crescimento nos últimos 20 anos. Entre 1980 e 2011, o número de mortes devido à DM aumentou aproximadamente 40% <sup>[3]</sup>. Em 2011, a OMS estima uma taxa de mortalidade padronizada pela idade de, aproximadamente, 22,3 mortes/100.000 habitantes em Portugal (aproximadamente o dobro da média da União Europeia – 11,6 mortes/100.000 habitantes) <sup>[4]</sup>. A DM é responsável por, aproximadamente, 4,5% das mortes ocorridas em Portugal e verifica-se que 63% das pessoas com diabetes são hipertensas e que cerca de 45%, embora sob terapêutica anti-hipertensiva, não estão controladas <sup>[3]</sup>. O PNS 2012-2016, definiu a diabetes como um dos programas prioritários de Saúde <sup>[5]</sup>.

O estudo “Os Custos e Carga da Diabetes *Mellitus* Tipo 2 em Portugal” (Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa e Cen-

tro de Estudos Aplicados da *Católica Lisbon School of Business and Economics* da Universidade Católica Portuguesa), com base em dados de 2008, estimou custos associados ao tratamento da DM 2 de 616 milhões e, por perda de produtividade devido à doença, de 336 milhões de euros. Tal perfaz um total de custos de 952 milhões de euros (990 €/ano/doente). Estes custos diretos e indiretos correspondem a, aproximadamente, 5,5% das despesas de Saúde em Portugal e 0,55% do PIB de 2008. Em 2012, estimou-se que já fosse 0,8-0,9% do PIB que estava alocado apenas a custos diretos da DM. Constatou-se, assim, um crescimento contínuo das despesas associadas a DM, essencialmente à DM tipo 2 (DM 2), uma vez que este tipo de diabetes corresponde a cerca de 90% do total dos casos <sup>[2]</sup>.

A progressão da DM 2 caracteriza-se pela diminuição da função das células beta pancreáticas e por uma degradação progressiva do controlo glicémico. Estas limitações mantêm-se apesar das diversas opções terapêuticas disponíveis e da existência de orientações terapêuticas e de gestão da doença relativamente consensuais <sup>[6,7]</sup>. Acresce, ainda, que o excesso ponderal (obesidade e pré-obesidade) está presente em 80-90% das pessoas com DM 2. Daí, resulta um acréscimo do risco cardiovascular e, eventualmente, implicações de ordem psicológica que podem comprometer o processo de adesão terapêutica <sup>[8,9]</sup>. Por outro lado, a hipoglicemia foi associada ao aumento da mortalidade e é um obstáculo à otimização do controlo metabólico <sup>[10-12]</sup>.

O rápido aumento da prevalência da DM 2, as necessidades clínicas não preenchidas, as limitações dos tratamentos disponíveis <sup>[13-15]</sup> e a forte evidência de que um tratamento precoce, com adesão adequada, se traduz numa diminuição do risco de desenvolvimento de complicações a longo prazo <sup>[16,17]</sup>, refletem a necessidade de tratamentos inovadores para a diabetes.

O liraglutido foi o primeiro análogo humano de GLP-1 a ser comercializado em Portugal. Apresenta uma homologia de 97% com o GLP-1 endógeno humano e resistente à ação degradadora da enzima dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4), sendo de administração única diária por via subcutânea. Foi desenvolvido para melhorar o controlo glicémico através de um novo mecanismo de ação glicose-dependente pelo que, quando não é administrado em associação a agentes antidiabéticos com risco elevado de indução de hipoglicemia, esse risco é mínimo. Adicionalmente, o liraglutido apresenta uma ação benéfica em termos de diminuição do apetite e redução ponderal <sup>[18,19]</sup>.

Quando a glicemia se encontra elevada, a secreção de insulina é estimulada e a secreção de glucagon é inibi-

da pelo GLP-1. Inversamente, durante uma hipoglicemia o liraglutido diminui a secreção de insulina e não inibibiliza a secreção de glucagon. No mecanismo de controlo da glicemia e da redução do apetite está, também, envolvida uma ação no atraso do esvaziamento gástrico. O liraglutido reduz o peso corporal, à custa de perda de massa gorda, através de mecanismos que envolvem a sensação de saciedade gástrica mas, também, por ação hipotalâmica direta, a nível do centro de controlo do peso corporal [18,19].

Os análogos humanos de GLP-1 podem ser utilizados com qualquer fármaco antidiabético oral (ADO) [6,7] ou insulina basal [18], à excepção dos inibidores da DPP-4 (iDPP-4) por ausência denexo terapêutico.

Para o programa de desenvolvimento clínico do liraglutido, foram desenhados e executados seis ensaios clínicos controlados, duplamente cegos e aleatorizados para avaliar os efeitos do liraglutido sobre o controlo glicémico global, mimetizando vários cenários possíveis para utilização do fármaco (programa LEAD – “*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*”) [20-25]. Posteriormente, outros estudos foram adicionados com vista à avaliação comparativa do liraglutido em outros cenários terapêuticos. Em todos os estudos pré-clínicos, o tratamento com liraglutido produziu melhoria estatisticamente significativa na hemoglobina glicada A1c (HbA1c), glicemia de jejum e glicemia pós-prandial quando comparado com os outros fármacos. Ao longo dos estudos, foi evidenciada uma diminuição na pressão arterial sistólica pelo liraglutido, numa média de 2,3 a 6,7 mmHg, a partir do valor basal, e de 1,9 a 4,5 mmHg, *versus* os comparadores [26].

As reações adversas mais frequentes foram gastrointestinais (náuseas e vômitos) e de carácter transitório (primeiras 4 a 6 semanas do tratamento) [20-26].

Os resultados finais do estudo 1860-LIRA-DPP4 [27-29] revestem-se de importância considerável pois os dados das 26 semanas foram utilizados no modelo farmacoeconómico. Demonstram que no fim de 52 semanas de tratamento com metformina e liraglutido, 1,2 ou 1,8 mg/dia, manteve-se a superioridade significativa, *versus* a sitagliptina, no controlo glicémico. Adicionalmente, ressaltou o seu benefício na redução de peso. Além das reações adversas gastrointestinais transitórias, expectáveis com análogos de GLP-1, apresentou um bom perfil de segurança.

Entretanto, vários países têm vindo a realizar estudos observacionais e registos da prática clínica que constituem evidência favorável à terapêutica com liraglutido, reforçando os resultados obtidos nos ensaios clínicos, aplicados às condições de vida real. Tais estudos demons-

tram a efetividade do liraglutido e o seu posicionamento como uma opção terapêutica válida e custo-efetiva, apoiando a veracidade e aplicabilidade das simulações do estudo aqui apresentado. Salienta-se a auditoria retrospectiva no País de Gales, por McEvans *et al* [30] e o estudo clínico observacional pós-comercialização, o EVI-DENCE™ [31-34]. Este estudo foi realizado, por indicação das autoridades francesas, com o objetivo principal de determinar a percentagem de indivíduos com HbA1c <7% e em tratamento com liraglutido ao fim de 2 anos. Também se verificou que a resposta ao tratamento com liraglutido foi superior em indivíduos com menor duração da doença e com menos intervenções terapêuticas anti-diabéticas anteriores.

Embora com limitações próprias de cada abordagem, todos os resultados de estudos observacionais e registos confirmam os resultados dos ensaios clínicos LEAD em termos de eficácia (e sua manutenção), segurança e tolerabilidade.

A presente análise avaliou o custo-efetividade do liraglutido comparativamente a insulina glargina (IGlar) e a sitagliptina no tratamento da DM 2 no contexto do Serviço Nacional de Saúde (SNS) português. Esta análise foi conduzida com base nas Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos [35] após uma pesquisa e revisão exaustiva de informação e literatura científica, a nível nacional e internacional, a qual serviu de base ao pedido de comparticipação do fármaco.

## > MATERIAL E MÉTODOS

### Descrição do Modelo CORE

O Modelo IMS Diabetes CORE [36-38] é um modelo computacional extensivamente validado e continuamente atualizado mediante novos dados clínicos e epidemiológicos resultantes de estudos de grande dimensão e credibilidade, não sendo específico para nenhum medicamento em particular. O objetivo do modelo é o de simular as complicações da diabetes e as suas consequências económicas, a médio/longo prazo, decorrentes de diferentes abordagens terapêuticas no tratamento da DM tipo 1 e tipo 2, com base nas características demográficas de uma coorte, fatores de risco [HbA1c, pressão arterial, perfil lipídico, peso/índice de massa corporal (IMC) e probabilidade de hipoglicemia] e presença de história de complicações que são, posteriormente, transformados em resultados em saúde e económicos (esperança de vida, QALYs, incidência de complicações micro e macrovasculares e custos totais).

O modelo baseia-se em 15 submodelos semi-Markov interdependentes que simulam a ocorrência das complicações da DM ao longo do tempo de vida do doente e a mortalidade por causa não específica e cujos tempos, estados, tempo em cada estado e probabilidades de transição foram retirados de literatura publicada. A simulação de Monte Carlo permite a interação e interconexão das complicações representadas por cada um dos submodelos, o que permite a ocorrência de múltiplas complicações num mesmo doente, o que permite mimetizar de modo mais fidedigno a progressão da doença [39,40]. Para determinação dos QALYs, aplicou-se utilidades associadas a cada estágio da doença e os resultados obtidos em cada um dos tratamentos em comparação [41-46]. O modelo CORE foi parametrizado com dados portugueses, sempre que disponíveis e fidedignos, com o intuito de se projetar a efetividade e os custos resultantes do tratamento com liraglutido, IGLar e sitagliptina em pessoas com DM 2 em Portugal.

### Dados Clínicos

O efeito do liraglutido comparativamente a IGLar foi estimado com base nos resultados do ensaio clínico aleatorizado LEAD-5 [24] que comparou a eficácia e segurança do liraglutido 1,8 mg/dia com IGLar 24 UI/dia, ambos em associação com metformina e glimepirida. Efetuou-se uma extrapolação para estimar a eficácia da dose de liraglutido 1,2 mg através de regressão linear, utilizando os dados comparativos do liraglutido 1,2 mg e 1,8 mg obtidos nos ensaios LEAD-1 a 4 [20-23].

A análise de custo-efetividade de liraglutido, comparativamente a sitagliptina, baseou-se no ensaio aberto aleatorizado 1860-LIRA-DPP4 [27] que comparou a eficácia do liraglutido 1,2 mg/dia *versus* sitagliptina 100 mg/dia, ambos em associação com metformina (2000 mg/dia) em doentes não controlados com esta última.

Os efeitos de cada um dos fármacos em análise encontram-se sumarizados no Quadro I. Na análise-base assumiu-se que os antidiabéticos exercem um efeito sobre o IMC até à intensificação, ou seja, nos primeiros 5 anos.

### Características da Coorte em Avaliação

As características basais das coortes consideradas nas simulações correspondem às das populações incluídas nos ensaios LEAD-5 [24] e 1860-LIRA-DPP4 [27] (Quadro II). De um modo geral, a população tem entre 18 e 80 anos, IMC < 45 kg/m<sup>2</sup>, tratamento durante pelo menos 3 meses com ADOs e com HbA1c entre 7,5%-10% se em monoterapia ou entre 7-10% se em associação (LEAD-5) ou

Quadro I - Efeito dos fármacos antidiabéticos nos ensaios clínicos.

Alteração dos parâmetros	Ensaio LEAD-5		Ensaio 1860-LIRA-DPP4	
	Liraglutido	IGlar	Liraglutido	Sitagliptina
HbA1c (%)	-1,27	-1,09	-1,24	-0,90
PAS (mmHg)	-4,11	+0,54	-0,55	-0,94
Colesterol total (mg/dl)	+0,08	+2,77	-1,28	-0,73
Colesterol LDL (mg/dl)	+5,82	+9,15	+3,09	+4,93
Colesterol HDL (mg/dl)	-1,87	-2,07	+0,01	+0,05
Triglicéridos (mg/dl)	-22,09	-19,52	-16,65	-35,29
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,460	+0,577	-1,00	-0,34
Taxa de hipoglicemias major/100 doentes-ano	5,6	0	1,05	0
Taxa de hipoglicemias minor/100 doentes-ano	115,6	128,7	18,89	11,62

Legenda: IMC - Índice de massa corporal; PAS - Pressão arterial sistólica.

tratados durante 3 meses ou mais com metformina (>1500 mg/dia) e com HbA1c entre 7,5% e 10,0% (1860-LIRA-DPP4). A percentagem de doentes com complicações prévias foi igualmente incorporada, de acordo com as características basais observadas nos ensaios (Quadro II).

### Comparadores e Algoritmo Terapêutico

Como, aquando da condução deste estudo, ainda não se encontrava disponível e participado nenhum outro análogo de GLP-1, considerou-se, na escolha dos comparadores, medicamentos participados pelo SNS com a mesma indicação de tratamento da DM 2, com ensaios clínicos diretos comparativos e que fossem relevantes na prática clínica atual, na população de doentes potenciais utilizadores do liraglutido. A IGLar cumpriu esses requisitos e foi o comparador oficial. Por outro lado, os iDPP-4 constituem o outro grupo de terapêutica baseada nas incretinas e os agonistas de GLP-1 podem constituir alternativas terapêuticas. A existência do ensaio 1860-LIRA-DPP4 [27], comparativo entre o liraglutido e a sitagliptina, viabilizou esta última como segundo comparador (embora não oficial).

Na comparação com IGLar, assumiu-se que os doentes iniciam tratamento com liraglutido 1,2 mg/dia ou IGLar 24 UI/dia, ambos em associação com metformina (2000 mg/dia) e glimepirida (4 mg/dia). Numa abordagem conservadora, após 5 anos, todos os doentes efetuariam substituição para um regime com IGLar em associação

**Quadro II** - Características basais dos doentes no início das simulações.

	IGlar/liraglutido - Ensaio LEAD-5 (n=581)	Sitagliptina/liraglutido - Ensaio 1860-LIRA-DPP4 (n=665)
<b>Características</b>		
Sexo masculino, %	56,5%	52,9%
Idade, anos	57,5 (9,9)	55,3 (9,2)
Duração da diabetes, anos	9,0 (8,4)	6,0 (5,1)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	30,5 (5,3)	32,8 (5,2)
PAS, mmHg	134 (14,7)	132,2 (14,5)
HbA1c, %	8,2 (0,9)	8,4 (0,8)
Colesterol total, mg/dl	185,3 (42,5)	185,1 (44,1)
HDL, mg/dl	50,2 (11,6)	44,6 (12,1)
LDL, mg/dl	119,7 (34,7)	102,3 (31,6)
Triglicéridos, mg/dl	194,7 (150,5)	210,5 (196,3)
% de fumadores	19,3%	19,3%
<b>História de complicações</b>		
Enfarte do miocárdio	4,6%	2,7%
Angina de peito	4,5%	1,8%
Doença periférica vascular	0,9%	0,9%
AVC	1,9%	0,8%
Insuficiência cardíaca	0,3%	0,4%
Arritmia cardíaca (fibrilhação auricular)	1,9%	1,5%
Cardiopatía hipertensiva	0,3%	0,2%
Microalbuminúria	2,2%	1,1%
Proteinúria	0,3%	0,2%
Cegueira e perda de visão	8,5%	0,8%
Úlcera da pele infetada	0,2%	0,3%
Úlcera da pele não infetada	0,0%	0,6%
Neuropatia periférica	21,0%	11,6%
Retinopatia diabética pré-proliferativa	18,6%	2,7%
Retinopatia diabética proliferativa	1,5%	0,0%
Edema macular	0,3%	1,1%
Catarata	5,5%	1,7%

Legenda: IMC - Índice de massa corporal; PAS - Pressão arterial sistólica.

Nota: Os valores apresentados nas variáveis quantitativas correspondem a média (DP).

com metformina e glimepirida. Na comparação com sitagliptina, assume-se tratamento com liraglutido 1,2 mg/dia ou sitagliptina 100 mg/dia, ambos em associação com metformina (2000 mg/dia). Após 5 anos, todos os doentes passam a efetuar IGlar em associação com metformina.

### Horizonte Temporal e Taxa de Atualização

O horizonte temporal de 35 anos (tempo médio de esperança de vida de uma pessoa com DM 2 após o diag-

nóstico), permite englobar todas as complicações crónicas relacionadas com a diabetes a longo prazo, os custos associados e o impacto na esperança de vida e na esperança de vida ajustada por qualidade. Considerou-se uma taxa conservadora de atualização anual de 5% para os custos e consequências <sup>[35]</sup>.

### Utilidades

As preferências dos doentes quanto a determinados estados/eventos associados à DM 2, e expressos através do impacto dos mesmos na qualidade de vida (e designadas por utilidades/desutilidades) em pessoas com DM 2, são inexistentes para Portugal. Foi necessário recorrer a literatura internacional, utilizando utilidades resultantes da aplicação do questionário EQ-5D, validado a nível europeu e extensivamente utilizado em estudos de qualidade de vida, numa coorte pertencente ao estudo UKPDS <sup>[45]</sup>. Para além das utilidades associadas aos estados/eventos foi, igualmente, incluído o impacto resultante do aumento no IMC, que se encontra associado a decréscimos na qualidade de vida relacionada com a saúde <sup>[45,46]</sup>. As utilidades consideradas na análise-base encontram-se descritas no Quadro III, tal como os pressupostos necessários para colmatar a inexistência de alguns valores.

### Cálculo de Custos

Os custos foram estimados considerando-se a perspetiva do SNS e incluindo apenas custos diretos (fármacos ADO e outra medicação, tratamento das complicações da DM 2 e autovigilância da glicemia). A utilização dos recursos envolvidos no tratamento de cada uma das complicações da DM foi estimada por um painel de peritos clínicos em DM. Os custos unitários foram extraídos de fontes nacionais oficiais e expressos em euros com atualização ao ano de 2014. Os custos de medicação correspondem ao preço de referência ou mediante a sua inexistência, ao Preço de Venda ao Público (fração participada pelo SNS) constante no INFOMED (site INFARMED I.P.). Os custos unitários das consultas, exames complementares de diagnóstico e terapêutica, urgência e hospitalizações foram obtidos a partir da tabela de Grupos de Diagnóstico Homogéneo-47. O preço das tiras e lancetas foi obtido do INFARMED I.P. e o custo de próteses foi fornecido por estabelecimentos de venda ao público (Quadro IV).

### Resultados do Modelo

Os resultados encontram-se expressos em custos e utilidade, que é um caso particular da análise de custo-e-



Quadro III - Utilidades por evento/estado.

Evento/Estado	Utilidade
Diabetes tipo 2 sem complicações	0,814
Enfarte do miocárdio, ano do evento	-0,129
Enfarte do miocárdio, anos após evento	0,736
Angina de peito	0,682
Insuficiência cardíaca congestiva	0,633
AVC, ano do evento	-0,181
AVC, anos após evento	0,545
Doença vascular periférica	0,570
Microalbuminúria	0,814*
Proteinúria	0,814*
Hemodiálise	0,490
Díalise peritoneal	0,490†
Transplante renal	0,762
Retinopatia diabética	0,814*
Cataratas	0,794
Edema macular	0,794
Perda de visão/cegueira	0,734
Neuropatia	0,624
Úlcera curada	0,814*
Úlcera ativa	0,600
Amputação, ano do evento	-0,109
Amputação, após evento	0,680
Hipoglicemia <i>major</i>	-0,0121
Hipoglicemia <i>minor</i>	-0,0052
IMC	-0,0608‡
	-0,0838§

Legenda: AVC – Acidente vascular cerebral, IMC – Índice de massa corporal.

\*Dada a inexistência de uma utilidade específica, numa perspetiva conservadora, assumiu-se ser equivalente à DM sem complicações.

†Assumiu-se uma utilidade igual à da hemodiálise.

‡Adaptada do ensaio LEAD-5 [24] de acordo com a estimativa do estudo Lee [45].

§Adaptado do ensaio 1860 [27] de acordo com a estimativa do estudo Lee [45].

tividade, considerando tanto a quantidade como a qualidade de vida, medida através das preferências por um determinado estado de saúde, cujos resultados se expressam em QALYs. Assim, o efeito de um tratamento inovador comparativamente à prática clínica é expresso em anos de vida ganhos, ajustados pela qualidade de vida durante esses anos. O rácio de custo-utilidade incremental (RCUI) foi calculado ponderando o custo incremental associado a liraglutido, *versus* comparadores, pelo seu correspondente benefício adicional, representando o custo por QALY ganho com liraglutido. Calculou-se, ainda, o custo por ano de vida ganho (AVG).

### Análises de Sensibilidade

Realizaram-se análises de sensibilidade univariada determinísticas para avaliar a robustez do modelo face a alterações plausíveis em parâmetros nos quais reside in-

Quadro IV - Custo dos medicamentos e dos estados/eventos.

Medicamento – apresentação	Custo da apresentação (PVP)	Custo anual para SNS
Liraglutido – 2 canetas pré-cheias de 3 ml (6 mg/ml)	110,50 €	1.209,98 € (1,2 mg)
IGlar – 5 canetas pré-cheias de 3 ml (100 UI/ml)	61,68 €	418,09 € (24 UI)
Sitagliptina – 28 comprimidos de 100 mg	46,50 €	545,54 € (100 mg)
Metformina – 60 comprimidos de 1000 mg	3,12€	38,65 € (2000 mg)
Sulfonilureia (glimepirida) – 60 comprimidos de 4 mg	5,50 €	55,79 € (4 mg)
Automonitorização da glicemia capilar (tira e lanceta)	0,50 €	182,00 €
Estado/evento	Ano do evento	Anos seguintes
Enfarte do miocárdio	3.077 €	373 €
Angina de peito	1.426 €	1.333 €
Insuficiência cardíaca congestiva	1.522 €	320 €
AVC, ano do evento	4.364 €	284 €
AVC fatal (nos 30 dias após evento)	4.364 €	-
Doença vascular periférica	2.333 €	149 €
Hemodiálise	16.883 €	16.883 €
Transplante renal	10.635 €	860 €
Tratamento a laser	423 €	-
Cirurgia da catarata	635 €	-
Monitorização anual da catarata	24 €	-
Cegueira	0 €	0 €
Neuropatia	322 €	250 €
Úlcera não infetada, custo mensal	201 €	-
Úlcera infetada, custo mensal	1.141 €	-
Úlcera curada, custo anual	16 €	-
Úlcera curada com história de amputação, custo anual	31 €	-
Gangrena, custo mensal	5.840 €	-
Amputação (evento)	6.373 €	-
Prótese (evento)	1.125 €	-
Episódio de hipoglicemia <i>major</i>	208 €	-
Episódio de cetoacidose/ acidose láctica	1.421 €	-

certeza, tal como o horizonte temporal, os custos das complicações ou a taxa de atualização. Adicionalmente, efetuou-se uma análise de sensibilidade probabilística (1.000 simulações, cada uma com 1.000 doentes, através da simulação de Monte Carlo). Como resultado, estimaram-se curvas de aceitabilidade que providenciam estimativas da probabilidade do liraglutido ser custo-efetivo comparativamente a IGlár e a sitagliptina.

## > RESULTADOS

### Análise-base

A esperança média de vida de um doente tratado com liraglutido é de 10,35 anos *versus* 10,25 anos com IGlár e 10,67 anos com sitagliptina. Os doentes tratados com liraglutido viverão em média 6,57 QALYs *versus* 6,44 com IGlár e 6,81 QALYs *vs* 6,70 com sitagliptina. Estima-se que, num horizonte temporal de 35 anos, um doente tratado no braço liraglutido custe mais 2.374 € *versus* IGlár e mais 2.237 € *versus* sitagliptina. Ponderando o custo adicional pelo seu benefício, no caso de se escolher liraglutido para ganhar um QALY adicional será necessário investir 17.807 € por doente *versus* IGlár e 20.743 € *versus* sitagliptina (Quadro V).

### Análise de Sensibilidade Determinística

A análise de sensibilidade revela-nos que as conclusões obtidas na análise-base são mantidas nos cenários alternativos considerados, isto é, nenhuma das alternativas se mostrou dominante e o RCU para liraglutido mantém-se próximo do observado na análise-base: para uma taxa de atualização de 0% para custos e consequências obteve-se um RCU de 10.819 € e 12.214 € *versus* IGlár e sitagliptina, respetivamente, enquanto para uma taxa de 3,5% obtiveram-se RCUs de 15.594 € e 18.012 €/QALY; para um horizonte temporal alternativo de 20 anos, os rácios foram de 19.762 € e 24.398 €/QALY; considerando uma redução de 20% nos custos das complicações, os rácios foram de 17.813 € e 20.957 €/QALY, respetivamente; considerando um aumento nos custos das complicações de 20%, obtiveram-se rácios de 17.797 € e 20.528 €/QALY.

### Análise de Sensibilidade Probabilística

Na grande maioria das simulações (Figura 1), verifica-se que a alternativa liraglutido é mais efetiva do que IGlár e do que sitagliptina, apresentando um custo incremental. Para um limiar máximo de disposição-a-pagar de

Quadro V - Resultados da análise-base.

	Liraglutido Média (DP)	IGlár Média (DP)	Diferencial
Esperança de vida (anos)	10,35 (0,13)	10,25 (0,13)	0,107 (0,18)
QALY (anos)	6,57 (0,09)	6,44 (0,09)	0,133 (0,12)
Custos totais	15.323 € (240)	12.949 € (254)	2.374 € (351)
Custo incremental por AVG	22.103 €/AVG	-	-
Custo incremental por QALY	17.807 €/QALY	-	-

	Liraglutido Média (DP)	Sitagliptina Média (DP)	Diferencial
Esperança de vida (anos)	10,75 (0,12)	10,67 (0,12)	0,079 (0,16)
QALY (anos)	6,81 (0,08)	6,70 (0,08)	0,108 (0,11)
Custos totais	14.754 € (287)	12.517 € (286)	2.237 € (383)
Custo incremental por AVG	28.301 €/AVG	-	-
Custo incremental por QALY	20.743 €/QALY	-	-

30.000 €/QALY, liraglutido apresenta uma probabilidade de 68% de ser uma alternativa custo-efetiva *versus* IGlár e de 62% *versus* sitagliptina. Esta estimativa elevar-se-ia para 77% e 72%, respetivamente, se a disposição a pagar por um QALY fosse de 50.000€.

## > DISCUSSÃO

A DM 2 é uma doença crónica progressiva e como tal os ensaios a curto prazo não disponibilizam toda a informação necessária sobre as variáveis mais relevantes a médio/longo prazo para os decisores económicos em saúde. Disponibilizar dados a longo prazo, nomeadamente sobre os custos e os efeitos de diferentes estratégias terapêuticas na DM 2, permite estimar o retorno do investimento em Saúde efetuado no presente, evitando complicações futuras. Para demonstrar as consequências/custos associados ao tratamento com liraglutido deve-se complementar, de preferência com um estudo observacional e prospetivo. No entanto, um estudo prospetivo na DM 2 necessitaria de um período de seguimento suficientemente longo que permitisse avaliar a incidência das complicações associadas a esta doença, o que foi manifestamente impossível realizar até ao momento. Assim, recorreu-se ao modelo CORE, desenhado para analisar as estratégias de tratamento da DM a lon-

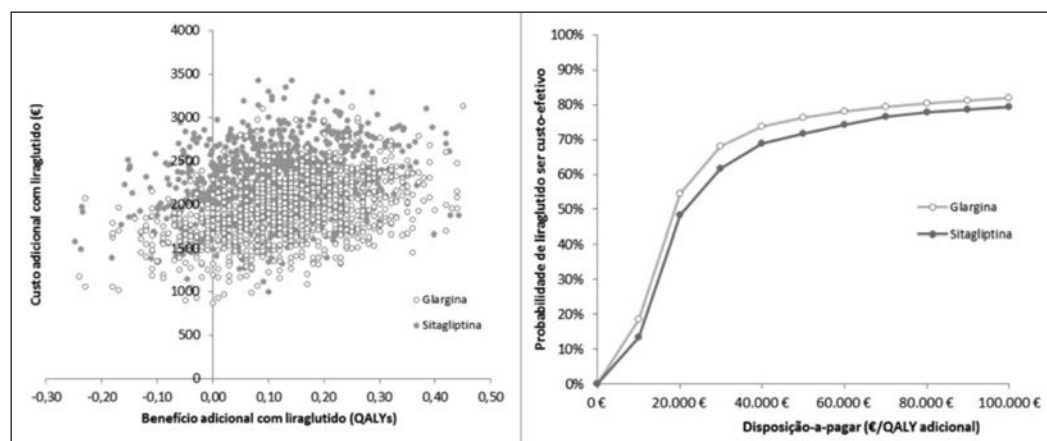


Figura 1 - Plano de custo-efetividade resultante da análise probabilística e respetivas curvas de aceitabilidade.

de vida e nos QALYs. Neste estudo, não foram contabilizados os custos diretos não-médicos (ex. transporte, alimentação, ajudas técnicas\*) devido à inexistência de dados estatísticos específicos em Portugal, nem os custos indiretos. Tal não permite a condução na perspetiva da sociedade, que corresponderia à perspetiva mais abrangente.

go prazo com base em estudos epidemiológicos, o qual permitiu a extrapolação de parâmetros clínicos para além da duração dos ensaios clínicos existentes. Como a DM 2 tem um considerável impacto na qualidade de vida, considerou-se que o estudo mais adequado deveria avaliar os anos de vida ganhos e, principalmente, os QALY.

As técnicas de análise de decisão, nas quais este modelo se baseia, apresentam diversas limitações e, como em qualquer modelo, os resultados devem ser interpretados com espírito crítico. Por exemplo, os dados obtidos aquando da revisão da literatura podem não representar, necessariamente, a prática clínica habitual. Por ser baseada, essencialmente, em ensaios clínicos sem os comparadores adequados. A validade externa destes dados poderá ser questionada, uma vez que os mesmos se encontram associados à adesão ao protocolo do estudo, podendo a situação clínica real não ser facilmente reproduzível. Por isso mesmo, os resultados das análises de sensibilidade univariada e probabilística são importantes para aferir a robustez do modelo e responder a questões que se poderiam colocar face à incerteza de alguns parâmetros e pressupostos assumidos na análise-base. Os RCUIs obtidos nos vários cenários da análise de sensibilidade situaram-se dentro dos limites aceitáveis e próximos da análise-base, confirmando a robustez das conclusões obtidas mediante cenários alternativos.

Os resultados dos ensaios LEAD-5<sup>[24]</sup> e 1860-LIRA-DPP4<sup>[27]</sup> foram projetados na perspetiva de uma esperança de vida média normal, com o pressuposto necessário de que as diferenças encontradas nos ensaios, manter-se-iam entre tratamentos. Este é um pressuposto válido muito utilizado nos estudos de modelação em avaliação económica, uma vez que as decisões de financiamento têm de ser tomadas de imediato, com base em diferenças projetadas a longo-termo na esperança

gente. De igual modo, realçamos que a não inclusão dos custos indiretos, relativos à perda de produtividade devido à doença, poderá constituir um cenário desfavorável para liraglutido, uma vez que uma maior eficácia acarreta usualmente benefícios e poupanças de recursos a diversos níveis. No entanto, por ausência de informação local específica para a DM, não foi possível estimar a redução das despesas suportadas pela Segurança Social face à redução esperada do número de dias de absentismo por doença e do número de reformas antecipadas por invalidez. Mediante estas limitações, salientamos que se optou, sempre, pelos pressupostos mais conservadores e as fontes de dados mais fidedignas e representativas da realidade nacional existentes até à data.

Comparativamente a outros estudos de custo-utilidade realizados em Portugal com iDPP-4<sup>[48-50]</sup>, os RCUI obtidos neste estudo são ligeiramente superiores. No entanto, mediante as diferenças existentes entre as estruturas dos modelos, pressupostos, comparadores e custos associados às complicações da DM 2, a comparação direta entre os resultados dos estudos não é possível.

A adoção de novas tecnologias e o seu financiamento público gerou a necessidade de se desenvolverem ferramentas que sejam capazes de simular a informação necessária, com um grau de fiabilidade aceitável, para uma decisão mais racional relativamente à alocação de recursos. Assim, por um lado, deve ter-se em consideração o custo gerado pela adoção ou não da tecnologia e, por outro, o valor efetivo dessa adoção sobre a saúde da população-alvo, num contexto de recursos limitados.

\* As ajudas técnicas são meios indispensáveis à autonomia e integração das pessoas com deficiência, destinando-se a permitir o exercício das atividades quotidianas e a participação na sociedade (e.g. próteses, cadeira de rodas) e pelo menos parte do seu financiamento é público.



O liraglutido tem uma boa relação entre custo, anos de vida ganhos e QALY, segundo os parâmetros explícitos e plausíveis, utilizados neste estudo e conforme os limites de custo-efetividade sugeridos em vários países europeus (30.000 € a 50.000 €), na inexistência de orientação nacional.

A utilização de liraglutido situa-se consideravelmente abaixo dos 30.000€/QALY ganho comparativamente a sitagliptina e a IGlár. Tal valor coloca-o numa zona de franca aceitação, tendo por base os critérios definidos para outros países.

Numa perspetiva clínica, os ensaios clínicos realizados confirmam a eficácia do liraglutido no tratamento da DM 2 e os resultados estão a ser apoiados pelos estudos com dados da vida real, entretanto realizados. A redução na massa gorda corporal, o controlo glicémico e o perfil de segurança traduzem-se, a longo prazo, numa menor ocorrência de comorbilidades e, consequentemente, numa melhoria da quantidade e da qualidade de vida das pessoas com DM 2. <

### Conflito de Interesses

1 e 4 são funcionários da empresa Novo Nordisk, detentora da autorização de introdução no mercado do Liraglutido.

### Patrocínio/Financiamento

A adaptação do modelo para Portugal, a condução das análises económicas e as atividades relacionadas com o *medical writing* foram realizadas por Eurotrials – Consultores Científicos e financiadas por Novo Nordisk Lda.

### BIBLIOGRAFIA

1. IDF Diabetes Atlas©, 6th ed. International Diabetes Federation, 2013, <http://www.idf.org/diabetesatlas/download-book>. Acedido a 24 de Julho de 2014
2. Diabetes: Factos e Números 2013. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, [http://spd.pt/images/prova\\_final\\_od2013.pdf](http://spd.pt/images/prova_final_od2013.pdf). Acedido a 24 de Julho de 2014
3. Plano Nacional de Saúde 2004-2010, Direção Geral da Saúde. <http://pns.dgs.pt/planeamento-saude/pn-2004-2010/>. Acedido a 24 de Julho de 2014
4. Health for All Database, OMS, <http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db>. Acedido a 24 de Julho de 2014
5. Plano Nacional de Saúde 2012-2016, Direção Geral da Saúde, <http://pns.dgs.pt/>. Acedido a 24 de Julho de 2014
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1364-1379.
7. Recomendações Nacionais da Sociedade Portuguesa de Diabetologia para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2-versão resumida, 2013, <http://www.spd.pt/index.php/notcias-topmenu-19/166-recomendaes-da-spd-para-a-diabetes-tipo-2-novidade>. Acedido a 24 de Julho de 2014
8. Peyrot M, Barnett AH, LF Meneghini, Schumm-Draeger PM. Insulin Adherence Behaviours and Barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy Study. *Diabet Med*. 2012; 29: 682-689.
9. Mata Cases M, Roset Gamisans M, Badia Llach X, Antonanzas Villar F, Ragel Alcazar J. Impacto de la diabetes mellitus tipo 2 en la calidad de vida de los pacientes tratados en las consultas de atención primaria en España. *Aten Primaria*. 2003; 31(8): 493-9.
10. ACCORD study group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59.
11. "Effects of Severe Hypoglycemia on Primary Outcomes, Death and Myocardial Infarction in VADT", apresentado por Stephen N. Davis (Factors Affecting Benefit/Harm of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes Reported Initiation of Intensive Control in First 15 Years After Diagnosis Reduces CV Events Initiation of Intensive Control After 16-20 Years – No Benefit; Initiation After 20 Years – Harm Insights Also Given on Beneficial Role of HDL and Negative Impact of Hypoglycemia) nas "Scientific Sessions Media" do Congresso da "American Diabetes Association" (ADA), Junho 2009.
12. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycaemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36: 894-900.
13. UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995; 44: 1249-1258.
14. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al (ADOPT study Group). Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *NEJM*. 2006; 355(23): 2427-43.
15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Jan; 31(1): 173-5.
16. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352: 854-65.

17. Odegard PS, Capoccia K. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ.* 2007; 33: 1014-1029.
18. Resumo das Características do Medicamento Victoza®.
19. Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. *Diabet Res Clin Pract.* 2012; 97: 27-42.
20. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med.* 2009; 26: 268-278.
21. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study *Diabetes Care.* 2009; 32: 84-90.
22. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): randomised, 52 week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet.* 2009; 373: 473-481.
23. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care.* 2009; 32: 1224-1230.
24. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009; 52: 2046-2055.
25. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. A study of two glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: liraglutide once daily compared with exenatide twice daily in a randomised, 26 week, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009; 374: 39-47.
26. Blonde L, Russel-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2009; 11(suppl 3): 26-34.
27. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Thomsen AB, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet.* 2010 Apr 24; 375(9724): 1447-56.
28. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. 1860-LIRA-DPP4 Study Group. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared to sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomized, parallel group, open-label trial. *Int J Clin Pract.* 2011; 65: 397-407.
29. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Filetti S, Garber AJ, Thomsen AB. Efficacy and safety of switching from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analog liraglutide after 52 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35: 1986-1993.
30. Evans M, McEwan P, O'Shea R, George L. A retrospective, Case-Note Survey of Type 2 Diabetes Patients Prescribed Insulin-Based Therapies in Clinical practice. *Diabetes Ther.* 2013; 4: 27-40.
31. Charpentier G, Martinez L, Eschwège E, Madani S, Penfornis A, Gourdy P, et al. Efficacy of the human GLP-1 analogue liraglutide in patients with type 2 diabetes who switched from a DPP-4 inhibitor: 1-year data from the EVIDENCE study, abstract apresentado no congresso EASD 2013.
32. Gourdy P, Penfornis A, Charpentier G, Madani S, Martinez L, Eschwège E, et al. Efficacy and tolerability with liraglutide among patients with type 2 diabetes. 1-year data from EVIDENCE: a 2-year, prospective, follow-up, post-marketing study, abstract apresentado no congresso EASD 2013.
33. Penfornis A, Gourdy P, Martinez L, Madani S, Charpentier G, Eschwège E, et al. Diabetes duration and background diabetes therapies in predicting liraglutide treatment response: data from the post-marketing EVIDENCE study, abstract apresentado no congresso EASD 2013.
34. Martinez L, Gourdy P, Eschwège E, Madani S, Charpentier G, Penfornis A, et al. Baseline observations, characteristics of type 2 diabetes patients initiating liraglutide from the EVIDENCE, a prospective, 2-year follow-up, post-marketing study, abstract apresentado no congresso EASD 2013.
35. Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos. INFARMED. Lisboa, 1999. [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/AVALIACAO\\_DE\\_COMPARTICIPACAO/Orien\\_Metodologicas\\_EAEM.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/AVALIACAO_DE_COMPARTICIPACAO/Orien_Metodologicas_EAEM.pdf). Acedido a 24 de Julho de 2014.
36. Valentine W, Lammert M, Lurati F. Overview of the CORE Diabetes Model. *Diabetologia.* 2003; 46 [Suppl. 2]: A275-A276.
37. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin.* 2004 Aug; 20 Suppl 1: S5-S26.
38. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2004 Aug; 20 Suppl 1: S27-S40.

39. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 580-591.
40. Fonseca V. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Nov; 32 Suppl 2: S151-6.
41. Roze S, Valentine W, Lammert M, Spinas GA, Palmer AJ. Deleterious Effects of Increased Body Weight Associated with Intensive Insulin Therapy for Type 1 Diabetes: Increased Blood Pressure and Worsened Lipid Profile Partially Negate Improvements in Life Expectancy. *Diabetologia*. 2003; 46[Suppl 2]: A275-A276.
42. Roze S, Palmer AJ. Long-Term Cost-Effectiveness of the use of insulin pump compared to multiple daily injections in type 1 diabetic adolescents. *Diabetes*. 2002; 51[Suppl.2]: A281.
43. Roze S, Palmer AJ, Foos V, Lurati F. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections for intensive control of Type 1 diabetes: a US analysis. *Diabetes*. 2003; 52[Suppl.1]: A269.
44. Nicklasson L, Palmer AJ, Gall MA, Roze S. Estimating the cost-effectiveness of repaglinide plus metformin vs. nateglinide plus metformin over a 30-year period. *Value in Health*. 2003; 6 [3]: A333-A334.
45. Lee AJ, Morgan CL, Morrissey M, Wittrup-Jensen KU, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Evaluation of the association between the EQ-5D (health-related utility) and body mass index (obesity) in hospital-treated people with Type 1 diabetes, Type 2 diabetes and with no diagnosed diabetes. *Diabet Med*. 2005; 22: 1482-1486.
46. Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ*. 2005 Mar; 14(3): 217-30.
47. Diário da República, 1ª série - Portaria n.º 20, de 29 de janeiro de 2014.
48. Viriato D, Calado F, Gruenberger JB, Ong SH, Carvalho D, Silva Nunes J, et al. Cost-effectiveness of metformin plus vildagliptin compared with metformin plus sulphonylurea for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a Portuguese healthcare system perspective. *J Med Econ*. 2014 Jul; 17(7): 499-507.
49. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10 Suppl 1: 43-55.
50. Pereira R, Gouveia M, Martins P. Análise custo-efetividade de sitagliptina quando adicionada a metformina em doentes com diabetes tipo 2 em Portugal. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2012; 7(1): 13-23.

## > ERRATAS

Na Revista Portuguesa de Diabetes, vol. 10 - nº 1 - Março 2015 - Suplemento:

- Na pág. 13, CO12 - Investigação Básica - "O tratamento com análogo do GLP1 reduz a inflamação no sistema nervoso num modelo animal com neuropatia diabética" - a ordem correcta dos autores é: Pereira JT\*; Lopes L\*; Oliveira SM; Tavares I; Morgado C. O primeiro e segundo autor partilham a primeira autoria deste trabalho;

- Na pág. 17, CO16 - Investigação Básica - "O papel do microRNA92 na neuropatia diabética dolorosa" - a ordem correcta dos autores é: Campos A, Martins D, Tavares I, Ruberti F, Morgado C.

Na Revista Portuguesa de Diabetes, vol. 10 - nº 1 - Março 2015, no quadro da pág. 45, na legenda inferior do item "Terapêutica dupla" onde se lê "...- escolha do 2º fármaco dependente de fatores específicos da pessoa com diabetes e/ou doença)", deverá ler-se "...- escolha do 3º fármaco dependente de fatores específicos da pessoa com diabetes e/ou da doença)".